

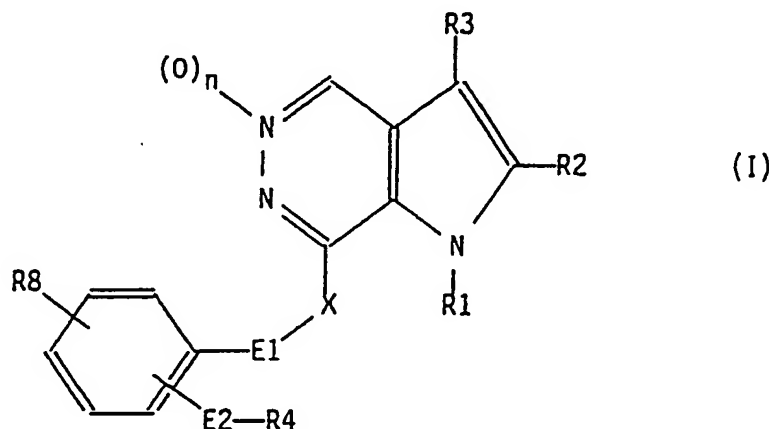


PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 487/04, A61K 31/50 // (C07D 487/04, 237/00, 209/00)</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/17164</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. November 1991 (14.11.91)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/00787</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. April 1991 (24.04.91)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 1447/90-0 27. April 1990 (27.04.90) CH</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postf. 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : GRUNDLER, Gerhard [DE/DE]; Meersburger Straße 23, D-7750 Konstanz (DE).</p> <p>(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): RAINER, Georg ; Birnauerstraße 4, D-7750 Konstanz (DE). SCHAEFER, Hartmann ; Oberdorfstraße 4, D-7750 Konstanz 18 (DE). SENN-Bilfinger, Jörg ; Säntisstraße 7, D-7750 Konstanz (DE). SIMON, Wolfgang-Alexander ; Seestraße 31a, D-7750 Konstanz (DE). RIEDEL, Richard ; Durlesbach 7, D-7967 Bad Waldsee-Reute (DE). POSTIUS, Stefan ; Austräße 4 b, D-7750 Konstanz (DE). KLEMM, Kurt ; Im Weinberg 2, D-7753 Alvensbach (DE).</p>	<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postf. 100310, D-7750 Konstanz (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU, US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	

(54) Title: NOVEL PYRIDAZINES

(54) Bezeichnung: NEUE PYRIDAZINE



(57) Abstract

Pyridazines of formula (I) in which the symbols have the meaning explained in the description are novel compounds with interesting pharmacological properties.

(57) Zusammenfassung

Pyridazine der Formel (I), worin die Substituenten die in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, sind neue Verbindungen mit Magenschutzwirkung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

-1-

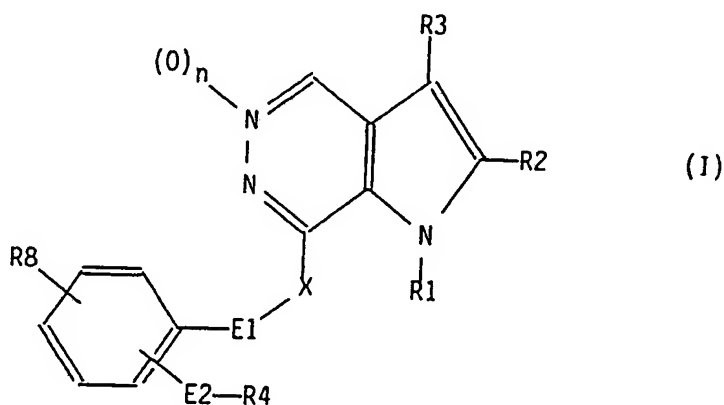
Neue PyridazineAnwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Pyridazine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie als Zwischenprodukte und zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde gefunden, daß die unten näher beschriebenen neuen Verbindungen interessante pharmakologische Eigenschaften aufweisen, durch die sie sich von bekannten Verbindungen in überraschender und besonders vorteilhafter Weise unterscheiden.

Gegenstand der Erfindung sind neue Pyridazine der Formel I,



worin

- R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
- R2 1-4C-Alkyl darstellt,
- R3 1-4C-Alkyl darstellt,
- R4 OH (Hydroxy), 1-4C-Alkoxy, Mono- oder Polyhydroxy-2-4C-alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy-1-4C-alkoxy, NH₂ (Amino), N₃ (Azi-
do), O-CO-R6 oder NH-CO-R7 darstellt,
- R5 Furyl, Thienyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiertes Phenyl darstellt,

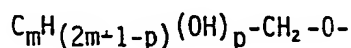
- R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, Carboxy-1-4C-alkyl, Amino, 1-4C-Alkylamino, Phenylamino, Amino-1-4C-alkyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino-1-4C-alkyl, Pyridyl, Imidazolyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Nitro, Halogenmethyl, Morpholinomethyl, N-Methylpiperazinomethyl und Di-1-4C-alkylaminomethyl substituiertes Phenyl darstellt,
- R7 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, Amino, 1-4C-Alkylamino oder Phenylamino darstellt,
- R8 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkyl darstellt,
- X O (Sauerstoff) oder NH darstellt,
- E1 $-CH_2-$ (Methylen), $-CH_2CH_2-$ (1,2-Ethylen) oder $-CH(CH_3)-$ (1,1-Ethylen) darstellt,
- E2 $-CH_2-$ (Methylen), $-CH_2CH_2-$ (1,2-Ethylen) oder $-CH(CH_3)-$ (1,1-Ethylen) darstellt und
- n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
- und die Salze dieser Verbindungen.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest.

i-3C-Alkylen steht für Trimethylen, Ethylen und insbesondere Methylen.

1-4C-Alkoxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt ist der Methoxyrest.

Monohydroxy-2-4C-alkoxy steht für einen 2-4C-Alkoxyrest, ausgewählt aus den vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyresten, an den ein Hydroxylrest gebunden ist. Bevorzugt ist der Hydroxyethoxyrest. Polyhydroxyalkoxy steht für einen 3-4C-Alkoxyrest, ausgewählt aus den vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyresten, an den mehrere Hydroxylreste gebunden sind, wobei der Polyhydroxyalkoxyrest durch die folgende Formel charakterisiert werden kann



in der m die Zahl 2 oder 3 und p die Zahl 2 oder 3 bedeutet. Bevorzugt ist der 1,2-Dihydroxypropoxyrest (Glycerylrest).

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy steht für die vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste, an die ein 1-4C-Alkoxyrest gebunden ist. Beispielsweise sei der Methoxyethoxyrest genannt.

1-4C-Alkylcarbonyloxy-1-4C-alkoxy steht für die vorstehend genannten Hydroxy-1-4C-alkoxyreste, an die ein 1-4C-Alkylcarbonylrest (Acylrest) gebunden ist. Beispielsweise sei der Acetoxyethoxyrest genannt.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl steht für die vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, an die ein 1-4C-Alkoxyrest gebunden ist. Beispielsweise sei der Methoxyethylrest genannt.

1-4C-Alkoxy-carbonylreste enthalten neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste. Bevorzugt sind der Methoxycarbonyl- und der Ethoxycarbonylrest.

1-4C-Alkoxy-carbonyl-1-4C-alkyl steht für die vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, an die ein 1-4C-Alkoxy-carbonylrest gebunden ist. Bevorzugt sind der Methoxycarbonylmethyl- und der Methoxycarbonylethylrest.

Carboxy-1-4C-alkyl steht für die vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, an die ein Carboxylrest ($-COOH$) gebunden ist. Bevorzugt sind der Carboxymethyl- und der Carboxyethylrest.

1-4C-Alkylamino steht für einen Aminorest, der durch einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste substituiert ist. Beispielsweise seien der Methylamino- und der Ethylaminorest genannt.

Amino-1-4C-alkyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, an den eine Aminogruppe gebunden ist. Beispielsweise sei der Aminomethylrest genannt.

Mono- oder Di-1-4C-alkylamino steht für einen Aminorest, der durch einen oder zwei der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste substituiert ist. Beispielsweise seien der Methylamino-, Ethylamino-, Diisopropylamino- und insbesondere der Dimethylaminorest genannt.

Mono- oder Di-1-4C-alkylamino-1-4C-alkyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, an den ein Mono- oder Di-1-4C-alkylaminorest gebunden ist. Beispielsweise sei der Dimethylaminoethylrest genannt.

Ein bevorzugter Halogenmethylrest ist der Chlormethylrest.

Ein bevorzugter Di-1-4C-alkylaminomethylrest ist der Diethylaminomethylrest.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I bevorzugt alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich beispielsweise wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Phosphat, Nitrat, Sulfat, Acetat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Hibenat, Fendizoat, Butyrat, Sulfosalicylat, Maleat, Laurat, Malat, Fumarat, Succinat, Oxalat, Tartrat, Amsonat, Embonat, Metembonat, Stearat, Tosilat, 2-Hydroxy-3-naphthoat, 3-Hydroxy-2-naphthoat oder Mesilat.

Außerdem kommen als Salze aber auch quartäre Ammoniumsalze in Betracht, die durch die Umsetzung von Verbindungen der Formel I mit geeigneten Alkylierungsmitteln erhalten werden können. Als geeignete Alkylierungsmittel seien beispielsweise 1-4C-Alkylhalogenide, bevorzugt Methyljodid, oder Benzylhalogenide, wie Benzylbromid, oder Allylhalogenide, wie Allylbromid, genannt.

Erwähnenswert sind solche Verbindungen der Formel I, worin

- R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
- R2 1-4C-Alkyl darstellt,
- R3 1-4C-Alkyl darstellt,
- R4 OH (Hydroxy), 1-4C-Alkoxy, Mono- oder Polyhydroxy-2-4C-alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy-1-4C-alkoxy, NH₂ (Amino), N₃ (Azido), O-CO-R6 oder NH-CO-R7 darstellt,
- R5 Furyl, Phenyl oder durch einen Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiertes Phenyl darstellt,

- R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl-1-4C-alkyl, Carboxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkylamino, Phenylamino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino-1-4C-alkyl, Pyridyl, Imidazolyl, Phenyl oder durch einen Substituenten aus der Gruppe Halogen, Halogenmethyl, Morpholinomethyl, N-Methylpiperazinomethyl und Di-1-4C-alkylaminomethyl substituiertes Phenyl darstellt,
- R7 1-4C-Alkyl darstellt,
- R8 Wasserstoff, Fluor oder Chlor darstellt,
- X O (Sauerstoff) darstellt,
- E1 $-\text{CH}_2-$ (Methylen) oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (1,2-Ethylen) darstellt,
- E2 $-\text{CH}_2-$ (Methylen) oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (1,2-Ethylen) darstellt und
- n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
- und die Salze dieser Verbindungen.

Hervorzuheben sind solche Verbindungen der Formel I, worin

- R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
- R2 1-4C-Alkyl darstellt,
- R3 1-4C-Alkyl darstellt,
- R4 OH (Hydroxy), Mono- oder Polyhydroxy-2-4C-alkoxy, NH_2 (Amino), N_3 (Azido), $\text{O}-\text{CO}-\text{R}_6$ oder $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_7$ darstellt,
- R5 Phenyl darstellt,
- R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl-1-4C-alkyl, Carboxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkylamino, Phenylamino, Phenyl oder durch Morpholinomethyl substituiertes Phenyl darstellt,
- R7 1-4C-Alkyl darstellt,
- R8 Wasserstoff darstellt,
- X O (Sauerstoff) darstellt,
- E1 $-\text{CH}_2-$ (Methylen) oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (1,2-Ethylen) darstellt,
- E2 $-\text{CH}_2-$ (Methylen) oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (1,2-Ethylen) darstellt und
- n die Zahl 0 darstellt,
- und die Salze dieser Verbindungen.

Besonders hervorzuheben sind Verbindungen der Formel I, worin

- R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
- R2 1-4C-Alkyl darstellt,
- R3 1-4C-Alkyl darstellt,
- R4 OH (Hydroxy), Polyhydroxy-3-4C-alkoxy, NH_2 (Amino), N_3 (Azido), $\text{O}-\text{CO}-\text{R}_6$ oder $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_7$ darstellt,
- R5 Phenyl darstellt,

- R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl-1-4C-alkyl, Carboxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkylamino, Phenylamino, oder durch Morpholinomethyl substituiertes Phenyl darstellt,
- R7 1-4C-Alkyl darstellt,
- R8 Wasserstoff darstellt,
- X O (Sauerstoff) darstellt,
- E1 $-\text{CH}_2-$ (Methylen) darstellt,
- E2 $-\text{CH}_2-$ (Methylen) oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (1,2-Ethylen) darstellt und
- n die Zahl 0 darstellt,
- und die Salze dieser Verbindungen.


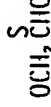
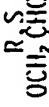
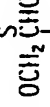
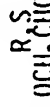
Je nach Art der Substituenten können in den Verbindungen I ein oder mehrere Chiralitätszentren vorhanden sein. Die Erfindung umfaßt alle Enantiomeren und Diastereomeren sowie Gemische und Racemate davon.

Beispielhafte erfindungsgemäße Verbindungen sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt:

Tabelle 1 (Fortsetzung)

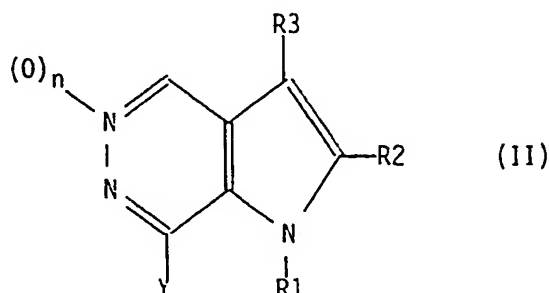
R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	X	E1	E2	n
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CH ₃	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CH ₂ CH ₃	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CH ₂ CH ₂ -OH	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCOCCH ₃	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CH ₃	Ph	-	-	4-F	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CH ₃	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂ CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CH ₃	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	1
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	OH	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂ CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂ CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂ CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂ CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂ CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	OH	Ph	-	-	4-F	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	OH	Ph	-	-	4-Cl	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	-	-	4-F	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	-	-	4-Cl	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	OH	Furyl	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Furyl	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	OH	-	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	-	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
iso-Butyl	CH ₃	CH ₃	OH	-	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
iso-Butyl	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	-	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0

Tabelle 1 (Fortsetzung)

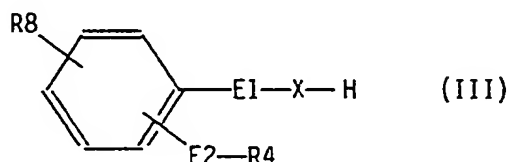
R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	X	E1	E2	n
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	CH ₂ -CO ₂ H	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂ CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	CH ₂ CH ₂ -CO ₂ H	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂ CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	 -CH ₂ -N-CH ₃	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂ CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	CH ₂ -CO ₂ H	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO ₂ H	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Ph	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO ₂ H	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	Furyl	CH ₂ CH ₂ -CO ₂ H	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
iso-Butyl	CH ₃	CH ₃	O-CO-R6	-	CH ₂ CH ₂ -CO ₂ H	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CH ₂ CH ₂ -OH	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	 OH	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	 OH	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	O-CH ₂ CH ₂ -OH	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂ CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	 OH	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂ CH ₂	0
CH ₂ R5	CH ₃	CH ₃	 OH	Ph	-	-	H	0	CH ₂	2-CH ₂ CH ₂	0

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Pyrrolo-pyridazine der Formel II

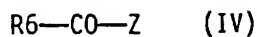


worin R1, R2, R3 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y für eine geeignete Abgangsgruppe (insbesondere Chlor und Brom) steht, mit Phenylverbindungen der Formel III



worin R4, R8, X, E1 und E2 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, oder daß man

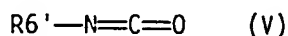
b) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 O-CO-R6 und R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, Carboxy-1-4C-alkyl, Pyridyl, Imidazolyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Nitro, Halogenmethyl, Morpholinomethyl, N-Methylpiperazinomethyl und Di-1-4C-alkylaminomethyl substituiertes Phenyl darstellt, Verbindungen der Formel I, in denen R4 OH (Hydroxy) bedeutet, mit Carbonsäure(derivate)n der Formel IV



-11-

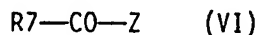
worin R6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen hat und Z OH (Hydroxy) oder eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt, oder daß man

- c) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 O-CO-R6 und R6 1-4C-Alkyl-amino oder Phenylamino bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R4 OH (Hydroxy) bedeutet, mit Isocyanaten der Formel V,



worin R6' 1-4C-Alkyl oder Phenyl bedeutet, umgesetzt, oder daß man

- d) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 NH-CO-R7 und R7 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R4 NH₂ (Amino) bedeutet, mit Carbonsäurederivaten der Formel VI

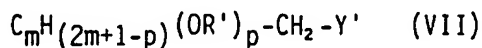


worin R7 die vorstehend angegebenen Bedeutungen hat und Z eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt, oder daß man

- e) Zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 N₃ (Azido) bedeutet, Verbindungen der Formel I, worin R4 OH (Hydroxy) bedeutet, mit Methansulfonylchlorid und anschließend die entstandene Mesyloxyverbindung mit Alkali azid umgesetzt, oder daß man

- f) zur Herstellung von Verbindungen I, worin n die Zahl 1 bedeutet, Verbindungen der Formel I, worin n die Zahl 0 bedeutet, oxydiert, oder daß man

- g) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 Mono- oder Polyhydroxy-2-4C-alkoxy bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R4 OH (Hydroxy) bedeutet, mit Alkoholderivaten der Formel VII,



worin m eine ganze Zahl von 1 bis 3, p eine ganze Zahl von 1 bis 3, R' eine Schutzgruppe und Y' eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt und die Schutzgruppe(n) R' anschließend abspaltet,

und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a), b), c), d), e), f) oder g) erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

Die Umsetzung der Pyrrolo-pyridazine II mit den Verbindungen III erfolgt (je nach Art der Verbindung II) in einem wasserfreien, inerten Lösungsmittel oder ohne weiteren Lösungsmittelzusatz unter Verwendung eines Überschusses an Verbindung III als Solvens. Als wasserfreie, inerte Lösungsmittel kommen insbesondere aprotische, polare Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon infrage. Als geeignete Abgangsgruppen Y seien insbesondere Halogenatome genannt, wobei die Verbindungen II in der weiter unten beschriebenen Weise erhalten werden können.

Je nach Art der Verbindungen III erfordert ihre Umsetzung mit den Pyrrolo-pyridazinen II die Gegenwart einer Hilfsbase bzw. einen Überschuß an Verbindung III. Als Hilfsbasen kommen beispielsweise organische Amine (wie Triethylamin oder Diisopropylamin), Alkalicarbonat (wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat) oder Alkalihydroxide (wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid), bevorzugt jedoch solche Verbindungen infrage, die in der Lage sind, die Verbindungen III glatt zu deprotonieren. Hier seien insbesondere Metallhydride (z. B. Natriumhydrid) oder Alkalimetalle (z.B. Natrium) erwähnt, die entweder vor der Umsetzung mit II zur Deprotonierung der Verbindungen III eingesetzt oder dem Reaktionsgemisch aus II und III zugegeben werden. In einer bevorzugten Verfahrensvariante kann die Deprotonierung auch durch ein Alkalialkoholat, wie beispielsweise Kalium-tert.-butylat, in Gegenwart eines Kronenethers, wie beispielsweise [18]Krone-6 erfolgen.

Die Reaktionstemperatur liegt - je nach Reaktivität der Verbindung III bzw. ihrer Salze mit Basen - zwischen 0° und 150°C , wobei bei höherer Reaktivität Temperaturen zwischen 0° und 50°C ausreichen, bei geringerer Reaktivität jedoch höhere Temperaturen erforderlich sind, wobei die Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels bzw. des als Lösungsmittel verwendeten Überschusses an Verbindung III bevorzugt ist.

Die Umsetzung der Verbindungen I mit $\text{R}_4 = \text{OH}$ mit den Carbonsäure(derivate)n IV gemäß Verfahrensvariante b) erfolgt in an sich bekannter Weise, wie sie dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens über Veresterungsreaktionen bekannt ist. Die Veresterung erfolgt in inerten Lösungsmitteln, wie beispielsweise Dioxan

oder Tetrahydrofuran, und je nach Art der Gruppe Z entweder in Gegenwart eines wasserabspaltenden bzw. Wasser chemisch bindenden Mittels, wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid (wenn $Z = OH$), oder in Gegenwart einer Hilfsbase (z.B. Triethylamin), wenn Z eine Abgangsgruppe, beispielsweise ein Halogentom (insbesondere Chlor) darstellt. Wenn R6 einen Carboxy-1-4C-alkylrest darstellt, wird als Abgangsgruppe Z bevorzugt ein Alkoxy-carbonyloxyrest (gemischtes Anhydrid), insbesondere der Isobutoxycarbonyloxyrest, ohne weiteren Zusatz einer Hilfsbase oder eines wasserabspaltenden Mittels eingesetzt.

Die Umsetzung der Isocyanate V gemäß Verfahrensvariante c) erfolgt auf an sich bekannte Weise in inerten, wasserfreien Lösungsmitteln, wie beispielsweise Toluol.

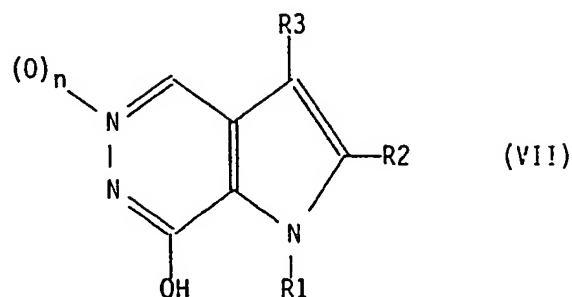
Die Reaktion gemäß Verfahrensvariante d) erfolgt in an sich bekannter Weise, wie sie dem Fachmann für die Herstellung von Amiden aus reaktiven Carbonsäurederivaten und Aminen bekannt ist. Wenn nicht mit einem Überschuß an Verbindung I gearbeitet wird, erfolgt die Umsetzung bevorzugt in Gegenwart einer Hilfsbase (wie Triethylamin) in einem geeigneten inerten Lösungsmittel (z.B. Tetrahydrofuran).

Die Einführung des Azidorestes gemäß Verfahrensvariante e) erfolgt ebenfalls in an sich bekannter Weise, wobei die zwischenzeitlich gebildete Mesyloxyverbindung nicht isoliert zu werden braucht, sondern vielmehr durch direkte Umsetzung mit dem Alkaliazid (beispielsweise Natriumazid) zum gewünschten Azid weiterverarbeitet werden kann.

Die N-Oxidation gemäß Verfahrensvariante f) erfolgt unter Reaktionsbedingungen, wie sie dem Fachmann an sich vertraut sind. Bevorzugt wird die N-Oxidation mit Hilfe von m-Chlorperoxibenzoesäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Veretherung gemäß Verfahrensvariante g) erfolgt in an sich bekannter Weise, beispielsweise gemäß der Williamson-Ethersynthese, wobei als geeignete Abgangsgruppe Y' bevorzugt die Toluolsulfonatgruppe infrage kommt. Welche Schutzgruppen R' Verwendung finden, hängt von der Art des (Poly)hydroxyalkylrestes ab. So lassen sich 1,2-Diole beispielsweise durch Überführung in ihre Acetonide, andere OH-Gruppen durch Silylierung (z.B. mit Trimethylchlorsilan) oder auf andere, dem Fachmann vertraute Weise schützen und wieder entschützen.

Die Pyrrolo-pyridazine der Formel II sind aus entsprechenden Hydroxypyridazinen VII,



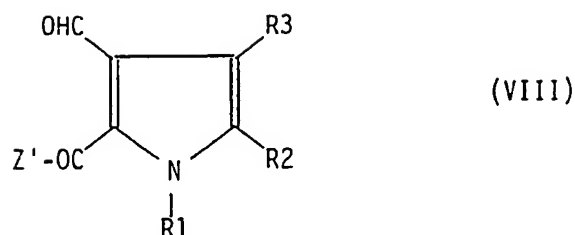
beispielsweise durch Halogenierung zugänglich.

Die Halogenierung der Hydroxypyridazine (= Pyridazinone) VII erfolgt in Gegenwart geeigneter, oder vorzugsweise ohne Lösungsmittel. Als geeignete Lösungsmittel kommen nur wasserfreie Solventien, wie z. B. offenkettige oder cyclische Ether (Diethylether, Diethylenglycoldimethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran), oder (aromatische) Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Cyclohexan, Benzol oder Toluol infrage, die sich gegenüber dem Halogenierungsmittel inert verhalten. Als Halogenierungsmittel kommen alle bekannten halogenabspaltenden Reagenzien infrage, insbesondere solche Verbindungen, die für einen Einsatz im technischen Maßstab geeignet sind. Beispielsweise seien Phosphortrichlorid, Phosphortribromid, Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphoroxotrichlorid oder Phosphoroxotribromid genannt.

Die Halogenierung wird (je nach Art des Halogenierungsmittels und des gegebenenfalls eingesetzten Lösungsmittels) bei Temperaturen zwischen 0° und 150° C, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungs- bzw. Halogenierungsmittels durchgeführt.

Die Hydroxypyridazine VII (= Pyridazinone) werden hergestellt, indem man Pyrrole der Formel VIII,

-15-



worin R1, R2 und R3 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und Z' eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, mit Hydrazin umgesetzt.

Die Umsetzung der Pyrrole VIII mit Hydrazin erfolgt zweckmäßigerweise in inerten polaren, wasserhaltigen oder vorzugsweise wasserfreien Lösungsmitteln, z. B. in Alkoholen, wie Methanol oder Ethanol, oder in Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder vorzugsweise in Eisessig. Die Reaktionstemperatur liegt zwischen 0° und 150°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

Die Abgangsgruppe Z' ist vorzugsweise eine Gruppe, die in den für die Herstellung der Pyrrole II benötigten Ausgangsverbindungen bereits vorliegt und nicht nachträglich eingeführt werden muß. Eine bevorzugte Abgangsgruppe Z' ist beispielsweise der Alkoxyrest, insbesondere der Ethoxy- oder Methoxyrest.

Die Verbindungen VIII, in denen R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt, werden hergestellt, indem man entsprechend substituierte Verbindungen VIII, in denen R1 Wasserstoff darstellt, mit Halogenverbindungen der Formel IX,



worin R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen und Z'' Halogen (Chlor, Brom oder Iod) darstellt, in geeigneter Weise umgesetzt.

Die Umsetzung von VIII (mit R1 = Wasserstoff) mit IX erfolgt unter basischen Bedingungen in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators. Als Katalysatoren seien neben Oniumsalzen, wie z. B. Tetrabutylammoniumchlorid, vor allem Kronenether, wie Dibenzo-[18]krone-6, Dicyclohexyl-[18]krone-6 und insbesondere [18]Krone-6 erwähnt.

Als eingesetzte Basen, die wenigstens im molaren Verhältnis, vorzugsweise im Überschuß verwendet werden, kommen vor allem Alkalimetallhydroxide (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid) oder Alkalimetallalkoholate (z. B. Natriumethylat oder Kalium-tert-butylat) infrage. Beim Arbeiten in einem wasserfreien Lösungsmittel werden die verwendeten Hydroxide bzw. Alkoholate vorzugsweise in feingepulverte Form eingesetzt.

Die Umsetzung erfolgt (je nach Art des Phasentransferkatalysators und der eingesetzten Base) in wasserhaltigen oder insbesondere wasserfreien organischen Lösungsmitteln, oder in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser nicht oder kaum mischbaren organischen Lösungsmittel. Als Wasser/Lösungsmittelmischungen seien beispielsweise die Mischungen von Wasser mit Chloroform, Dichlormethan oder Benzol genannt. Als wasserhaltige oder wasserfreie Lösungsmittel seien beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder Xylol genannt.

Die Wahl der Reaktionstemperatur bei der Umsetzung von VIII mit IX hängt von den übrigen Reaktionsbedingungen ab, wobei in der Regel Temperaturen zwischen 20 °C und der Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels bevorzugt sind.

Die Verbindungen der Formel VIII, in denen R1 Wasserstoff bedeutet, sind bekannt oder sie können in Analogie zu bekannten Verfahren hergestellt werden [z.B. P. J. Crook et al., Liebigs Ann. Chem. 748 (1971) 26-37].

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher ohne sie einzuschränken. Die in den Beispielen namentlich aufgeführten neuen Verbindungen sowie die Salze dieser Verbindungen sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung. Schmp. bedeutet Schmelzpunkt, für Stunde(n) wird die Abkürzung h und für Minuten die Abkürzung Min. verwendet. Unter "Ether" wird Diethylether verstanden.

BEISPIELEEndprodukte1a. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(hydroxymethyl)-benzyloxy]]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin

Zu einer Lösung von 10 g (72 mMol) 2-(Hydroxymethyl)-benzylalkohol in 200 ml wasserfreiem N-Methylpyrrolidon werden nacheinander 8 g (72 mMol) Kalium-tert.-butylat und 0,8 g (3 mMol) [18]Krone-6 (98 %ig) gegeben. Diese Mischung wird 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 7,8 g (28,8 mMol) 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin in 90 ml wasserfreiem N-Methylpyrrolidon während 30 Min. zugetropft. Es wird noch 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt, danach mit 800 ml Eiswasser versetzt und mit 3 x 400 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit 2 x 250 ml Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Fließmittel: Essigester) chromatographiert. Nach Einengen und Kristallisation aus Essigester werden 5,6 g (52 %) der Titelverbindung isoliert. Schmp. 167-169⁰ C.

Auf analoge Weise werden hergestellt:

1b. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[3-(hydroxymethyl)-benzyloxy]]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin

6,2 g 3-(Hydroxymethyl)-benzylalkohol, 250 ml N-Methylpyrrolidon, 5,0 g Kalium-tert.-butylat, 0,4 g [18]Krone-6 und 4,0 g 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin werden 16 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Reinigung wie in Beispiel 1a. Ausbeute: 45 %, Schmp. 150-152⁰ C.

1c. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[4-(hydroxymethyl)-benzyloxy]]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin

4,5 g 4-(Hydroxymethyl)-benzylalkohol, 150 ml N-Methylpyrrolidon, 3,7 g Kalium-tert.-butylat, 0,3 g [18]Krone-6 und 3,0 g 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin werden 16 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Reinigung wie in Beispiel 1a. Ausbeute: 31 %, Schmp. 146-147⁰ C.

1d. 7-[2-(Hydroxymethyl)-benzyloxy]]-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin

2,49 g 2-(Hydroxymethyl)-benzylalkohol, 150 ml N-Methylpyrrolidon, 2,02 g Kalium-tert.-butylat, 0,2 g [18]Krone-6 und 1,37 g 7-Chlor-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin werden 3 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Zur Reinigung wird an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol = 10:1) chromatographiert und anschließend aus Diisopropylether umkristallisiert. Ausbeute: 33 %, Schmp. 155-158 °C.

1e. 7-[2-(Aminomethyl)-benzyloxy]]-1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-dihydrochlorid

0,63 g 2-(Aminomethyl)-benzylalkohol-hydrochlorid, 10 ml N-Methylpyrrolidon, 0,8 g Kalium-tert.-butylat, 0,05 g [18]Krone-6 und 0,5 g 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin werden 5 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Das nach Extraktion und Einengen erhaltene Öl wird in 5 ml Methanol aufgenommen, mit 25 ml Ether verdünnt und anschließend mit zwei Äquivalenten etherischer Salzsäure versetzt. Nach Kristallisation über Nacht wird filtriert und mit Ether nachgewaschen. Ausbeute 51 %, Schmp. 178 °C (Zers.).

1f. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(2-hydroxyethyl)-benzyloxy]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin und

1g. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(2-hydroxymethyl)-phenylethoxy]-pyrrolo[2,3-d]-pyridazin

3,71 g 2-(2-Hydroxyethyl)-benzylalkohol, 100 ml wasserfreies Tetrahydrofuran, 2,81 g Kalium-tert.-butylat, 0,18 g [18]Krone-6 und 2,2 g 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin werden 16 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1a. Zur Trennung der beiden Titelverbindungen 1f und 1g wird an Kieselgel (Fließmittel: Essigester) chromatographiert. Nach Einengen der Fraktionen mit $R_f=0,15$ und Kristallisation aus Cyclohexan erhält man Verbindung 1g vom Schmp. 168-173 °C. Aus den Fraktionen mit $R_f=0,10$ erhält man in gleicher Weise Produkt 1f vom Schmp. 130-133 °C.

2a. 7-[2-(Acetoxymethyl)-benzyloxy]]-1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin

Eine Lösung von 750 mg (2 mMol) 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(hydroxymethyl)-benzyloxy]]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin und 1,25 g (6 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei 35 °C mit 345 µl Eisessig versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 60 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wird auf pH 9 gestellt und dann auf 50 ml eingengt. Der Niederschlag wird abfiltriert und 30 Min. in 50 ml Essigester ausgerührt. Nach erneuter Filtration wird die Mutterlauge eingengt und der Rückstand an Kieselgel (Fließmittel: Essigester) chromatographiert. Die Fraktionen mit R_f=0,3 werden eingengt und anschließend aus Diisopropylether umkristallisiert. Ausbeute 80 %, Schmp. 111-114 °C.

Auf analoge Weise werden hergestellt:

2b. Methyl-{2-[(1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-yl)-oxymethyl]-phenylmethyl}-malonat

375 mg 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(hydroxymethyl)-benzyloxy]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin, 630 mg Dicyclohexylcarbodiimid, 360 mg Malonsäuremonomethylester und 40 ml Tetrahydrofuran werden 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Zur Reinigung wird an Kieselgel (Fließmittel: Essigester) chromatographiert. Ausbeute: 80 %, farbloses Öl.

2c. Methyl-{2-[(1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-yl)-oxymethyl]-phenylmethyl}-succinat

505 mg 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(hydroxymethyl)-benzyloxy]]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin, 845 mg Dicyclohexylcarbodiimid, 565 mg Bernsteinsäuremonomethylester und 60 ml Tetrahydrofuran werden 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Zur Reinigung wird an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol = 10:1) chromatographiert. Ausbeute: 44 %, farbloses Öl.

2d. 4-(1-Morpholinomethyl)-benzoesäure-{2-[(1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-yl)-oxymethyl]-phenylmethyl}-ester

410 mg 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(hydroxymethyl)-benzyloxy]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin, 930 mg Dicyclohexylcarbodiimid, 730 mg 4-(1-Morpholinomethyl)-benzoesäure und 60 ml Tetrahydrofuran werden 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Zur Reinigung wird an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol = 10:1) chromatographiert. Ausbeute 38 %, farbloses Öl. Die gesamte Ausbeute wird in 3,5 ml siedendem Ethanol gelöst und mit einer Lösung von 80 mg Zitronensäure in 1 ml heißem Ethanol versetzt. Nach Abkühlen und Filtration wird das Zitronensäure-Salz (Citrat) der Titelverbindung isoliert. Ausbeute: 80 %, Schmp. 156-158⁰ C (Zers.).

2e. 7-[2-(Propionyloxymethyl)-benzyloxy]-1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]-pyridazin

560 mg 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(hydroxymethyl)-benzyloxy]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin, 1,06 g Dicyclohexylcarbodiimid, 450 mg Propionsäure und 50 ml Tetrahydrofuran werden 24 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Zur Reinigung wird an Kieselgel (Fließmittel: Essigester) chromatographiert. Die Fraktionen mit Rf=0,4 werden eingeengt und anschließend durch Ausrühren in Cyclohexan kristallisiert. Ausbeute: 81 %, Schmp. 118-121⁰ C.

2f. 7-[2-(Butyryloxymethyl)-benzyloxy]-1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin

560 mg 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(hydroxymethyl)-benzyloxy]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin, 1,17 g Dicyclohexylcarbodiimid, 600 mg Buttersäure und 50 ml Tetrahydrofuran werden 24 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Zur Reinigung wird an Kieselgel (Fließmittel: Essigester) chromatographiert. Die Fraktionen mit Rf=0,4 werden eingeengt und anschließend durch Ausrühren in Essigester und Cyclohexan kristallisiert. Ausbeute: 57 %, Schmp. 109-111⁰ C.

2g. Bernsteinsäure-mono{[2-(1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-yl)-oxymethyl]-phenylmethylester}

Eine Suspension von 1,19 g Bernsteinsäure in 40 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei -10⁰ C mit einer Lösung von 510 mg N-Methylmorpholin in 10 ml Dichlormethan versetzt und 1 h gerührt. Dann wird eine Lösung von 690 mg Chlorameisensäureisobutylester in 10 ml Dichlormethan zugetropft und erneut 1 h bei -10⁰ C

gerührt. Danach tropft man während 30 Min. eine Lösung von 1,5 g 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(hydroxymethyl)-benzyloxy]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin in 40 ml Dichlormethan zu. Man rührt zunächst noch 1 h bei -10°C und anschließend 96 h bei Raumtemperatur. Danach wird das Reaktionsgemisch mit 3 x 100 ml Wasser extrahiert. Die organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Zur Reinigung wird an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol 10:1) chromatographiert. Die Fraktionen mit $R_f=0,1$ werden eingengt und aus Diisopropylether/Essigester kristallisiert. Ausbeute: 58 %, Schmp. 169°C (Zers.).

3a. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(N-methylcarbamoyloxymethyl)-benzyloxy]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin

Eine Lösung von 200 mg (0,53 mMol) 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(hydroxymethyl)-benzyloxy]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin in 10 ml wasserfreiem Toluol wird bei 50°C mit 35 μl (0,58 mMol) Methylisocyanat versetzt und anschließend 2 h bei 50°C gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand aus Essigester/Diisopropylether kristallisiert. Ausbeute: 85 %, Schmp. $136-138^{\circ}\text{C}$.

3b. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(N-phenylcarbamoyloxymethyl)-benzyloxy]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin

Eine Lösung von 500 mg (1,33 mMol) 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(hydroxymethyl)-benzyloxy]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin in 25 ml wasserfreiem Toluol wird bei 50°C mit 160 μl (1,5 mMol) Phenylisocyanat versetzt und anschließend 2 h bei 50°C gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand aus Essigester kristallisiert. Ausbeute: 61 %, Schmp. $175-176^{\circ}\text{C}$.

4. N-{2-[(1-Benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-yl)-methyl]-phenylmethyl}-acetamid

Zu einer Lösung von 0,5 g (1,3 mMol) 7-[2-(Aminomethyl)-benzyloxy]-1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-dihydrochlorid und 0,44 ml (3,2 mMol) Triethylamin in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 0,1 ml (1,4 mMol) Acetylchlorid in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran getropft. Anschließend wird noch 15 Min. bei 0°C gerührt, mit 50 ml Wasser versetzt und mit 2 x 50 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit 50 ml Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird aus Essigester kristallisiert. Ausbeute: 62 %, Schmp. $159-161^{\circ}\text{C}$.

5. 7-[2-(Azidomethyl)-benzyloxy]-1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin

Zu einer Lösung von 0,3 g (0,8 mMol) 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(hydroxymethyl)-benzyloxy]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin und 0,23 ml (1,6 mMol) Triethylamin in 5 ml wasserfreiem N-Methylpyrrolidon wird bei 0 °C eine Lösung von 75 µl Methansulfonsäurechlorid (0,96 mMol) in 2 ml wasserfreiem N-Methylpyrrolidon getropft. Es wird noch 10 Min. bei 0 °C gerührt und anschließend mit 63 mg (0,96 mMol) Natriumazid und 20 mg [18]Krone-6 versetzt. Nach einer weiteren Stunde bei 0 °C wird Wasser (10 ml) zugegeben und anschließend mit 2 x 10 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit 10 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Fließmittel: Essigester) chromatographiert. Die Fraktionen mit R_f=0,5 werden eingeeengt und anschließend aus Essigester/Diisopropylether kristallisiert. Ausbeute 33 %, Schmp. 120-121 °C.

6a. (2R)-1-0-{[2-(1-Benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-yl)-oxymethyl]-phenylmethyl}-2,3-0-isopropyliden-glycerin

Eine Lösung von 1,5 g 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(hydroxymethyl)-benzyloxy]-pyrrolo[2,3-d]pyridazin in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird mit 280 mg Natriumhydrid versetzt und danach 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zutropfen einer Lösung von 2,31 g R-2,3-0-isopropyliden-glycerin-1-toluolsulfonat in 15 ml Dimethylformamid wird 96 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird unter Kühlung (0 °C) mit 150 ml Wasser versetzt und mit 3 x 150 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit 150 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Zur Reinigung wird an Kieselgel (Fließmittel: Essigester) chromatographiert. Die Fraktionen mit R_f=0,2 werden eingeeengt. Kristallisation aus Cyclohexan liefert die Titelverbindung vom Schmp. 116-122 °C $[\alpha]_D^{22} = +8^\circ$ (c=1, Chloroform).

6b. (2R)-1-0-{[2-(1-Benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-yl)-oxymethyl]phenylmethyl}-glycerin

Eine Lösung von 490 mg (2R)-1-0-{[2-(1-Benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-yl)-oxymethyl]-phenylmethyl}-2,3-0-isopropyliden-glycerin in 12 ml Ethanol wird mit 12 ml 6N Salzsäure versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt.

-23-

Anschließend wird mit 50 ml Wasser verdünnt, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf pH 9 gestellt und mit 3 x 80 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit 100 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Zur Reinigung wird an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol 10:1) chromatographiert. Die Fraktionen mit $R_f=0,15$ werden eingeengt und aus Cyclohexan kristallisiert. Ausbeute: 65 %, Schmp. 127-131 °C, $[\alpha]_D^{22} = +13^0$ (c=1, Chloroform).

AUSGANGSVERBINDUNGENAa. 3-Formyl-1,4,5-trimethyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

Zur Lösung von 2,8 g [18]Krone-6 in 500 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei Raumtemperatur 14,6 g Kalium-tert.-butylat und 24,0 g 3-Formyl-4,5-dimethylpyrrol-2-carbonsäuremethylester gegeben. Die Suspension wird 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eine Lösung von 18,5 g Methyljodid in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran während 30 Min. zugetropft. Die Suspension wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 500 ml Wasser gegeben und mit 3 x 300 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird eingeengt, und man erhält 30 g braunes Kristallisat, das an Kieselgel (Fließmittel: Petrolether/Essigester = 7:3) gereinigt wird. Nach Einengen erhält man 20,9 g (81 %) der Titelverbindung als farbloses Kristallisat vom Schmp. 88-90 °C.

Auf analoge Weise wird die folgende Verbindung hergestellt:

Ab. 1-Benzyl-3-formyl-4,5-dimethyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

0,98 g [18]Krone-6, 4,96 g Kalium-tert.-butylat, 8,00 g 3-Formyl-4,5-dimethylpyrrol-2-carbonsäuremethylester und 7,80 g Benzylbromid werden in 400 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran umgesetzt und aufgearbeitet. Zur Reinigung wird das Rohprodukt an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Essigester = 2:1) chromatographiert. Nach Vereinigung der Fraktionen mit $R_f = 0,65$ und Einengen erhält man 10,9 g (91 %) der Titelverbindung als schwachgelbes Öl, das nur teilweise kristallisiert.

Ba. 1,2,3-Trimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

Zu einer Suspension von 20,0 g 3-Formyl-1,4,5-trimethyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester in 150 ml Eisessig werden 5,2 g Hydrazinhydrat (ca. 100 %ig) bei Raumtemperatur während 10 Min. zugetropft. Anschließend wird 1 h am Rückfluß erhitzt und die klare Lösung auf 400 ml Eiswasser gegeben. Dabei fällt ein heller Niederschlag aus, der abgesaugt und mit ca. 100 ml Wasser nachgewaschen wird. Nach Trocknen über Kaliumhydroxid bei 40 °C werden 16,45 g (93 %) der Ti-

telverbindung vom Schmp. 303-305 °C erhalten.

Auf analoge Weise wird die folgende Verbindung hergestellt:

Bb. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

12,0 g 1-Benzyl-3-formyl-4,5-dimethyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 2,2 g Hydrazinhydrat (ca. 100 %) werden in 150 ml Eisessig umgesetzt und aufgearbeitet. 10,0 g (89 %) der Titelverbindung vom Schmp. 246-248 °C werden so isoliert.

C. 7-Chlor-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Suspension von 16,0 g 1,2,3-Trimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on in 160 ml Phosphoroxychlorid wird 2 h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die klare Lösung vorsichtig auf 400 ml Eiswasser gegeben und mit 10N Natronlauge auf pH 5,5 gestellt. Der dabei ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit 200 ml Wasser gewaschen und bei 50 °C über Kaliumhydroxid getrocknet. Zur Reinigung wird das Rohprodukt (19 g) in 500 ml 2N Salzsäure gelöst und mit 3 x 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die wäßrige Phase wird anschließend mit 10N Natronlauge auf pH 5,5 gestellt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet, der abgesaugt, mit 100 ml Wasser gewaschen und über Kaliumhydroxid getrocknet wird. 14,6 g (83 %) der Titelverbindung vom Schmp. 162 °C werden isoliert.

D. 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Suspension von 9,5 g 1-Benzyl-2,3-dimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on in 100 ml Phosphoroxychlorid wird 2 h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die klare Lösung vorsichtig auf 300 ml Eiswasser gegeben, mit 10N Natronlauge auf pH 8,5 eingestellt und mit 3 x 200 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat und Einengen erhält man 13 g Rohprodukt als braunes Öl. Nach Zugabe von Essigester kristallisiert das Öl spontan und nach Umkristallisation aus Essigester werden 7,5 g (74 %) der Titelverbindung vom Schmp. 125-127 °C isoliert.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie weisen insbesondere eine ausgeprägte Magensäuresekretionshemmung und eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütern auf. Darüberhinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine hohe Wirkungsselektivität, das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen und eine große therapeutische Breite aus.

Unter "Magen- und Darmschutz" wird in diesem Zusammenhang die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten, insbesondere gastrointestinaler entzündlicher Krankheiten und Läsionen (wie z.B. *Ulcus ventriculi*, *Ulcus duodeni*, Gastritis, hyperazider oder medikamentös bedingter Reizmagen) verstanden, die beispielsweise durch Mikroorganismen, Bakterientoxine, Medikamente (z.B. bestimmte Antiphlogistika und Antirheumatika), Chemikalien (z.B. Ethanol), Magensäure oder Streßsituationen verursacht werden können.

In ihren ausgezeichneten Eigenschaften erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an verschiedenen Modellen, in denen die antiulcerogenen und die antisekretorischen Eigenschaften bestimmt werden, überraschenderweise den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen deutlich überlegen. Aufgrund dieser Eigenschaften sind die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin hervorragend geeignet, wobei sie insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Ulcuserkrankungen des Magens und/oder Darms verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt.

Welche Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösungsmitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder percutan appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,01 bis etwa 20, vorzugsweise 0,05 bis 5, insbesondere 0,1 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Salze zur Behandlung der oben genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antacida, beispielsweise Aluminiumhydroxyd, Magnesiumaluminat; Tranquilizer, wie Benzodiazepine, beispielsweise Diazepam; Spas-

molytika, wie z.B. Bietamiverin, Camylofin; Anticholinergica, wie z.B. Oxyphen-cyclimin, Phencarbamid; Lokalanaesthetika, wie z.B. Tetracain, Procain; gegebenfalls auch Fermente, Vitamine oder Aminosäuren enthalten.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Pharmaka, die die Säuresekretion hemmen, wie beispielsweise H_2 -Blockern (z.B. Cimetidin, Ranitidin), oderferner mit sogenannten peripheren Anticholinergika (z.B. Pirenzepin, Telenzepin, Zolenzepin) mit dem Ziel, die Hauptwirkung in additivem oder überadditivem Sinn zu verstärken und/oder die Nebenwirkungen zu eliminieren oder zu verringern.

Pharmakologie

Die ausgezeichnete Magenschutzwirkung und die magensekretionshemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Untersuchungen an tierexperimentellen Modellen nachgewiesen werden. Die in dem nachstehend aufgeführten Modell untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen sind mit Nummern versehen worden, die den Nummern dieser Verbindungen in den Beispielen entsprechen.

Prüfung der sekretionshemmenden Wirkung am perfundierten Rattenmagen

In der folgenden Tabelle 2 ist der Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen nach intravenöser Gabe auf die durch Pentagastrin stimulierte Säuresekretion des perfundierten Rattenmagens in vivo dargestellt.

Tabelle 2

Nr.	N (Anzahl der Tiere)	Dosis ($\mu\text{mol/kg}$) i.v.	Maximale Hemmung der Säureausscheidung	
			(%)	ca. ED50 +) ($\mu\text{mol/kg}$) i.v.
1a	4	1,0	53	1,0
	5	3,0	70	
	2	10,0	98	
2a	4	1,0	31	1,5
	4	2,0	71	
	4	3,0	71	
	3	10,0	95	
5	4	1,0	43	1,3
	4	3,0	78	
	4	10,0	95	

+) ED50 = Dosis (interpoliert), die eine maximale Hemmung der HCl-Sekretion um 50 % bewirkt.

Methodik

Narkotisierten Ratten (CD-Ratte, weiblich, 200-250 g; 1,5 g/kg i.m. Urethan) wurde nach Tracheotomie das Abdomen durch einen medianen Oberbauchschnitt eröffnet und ein PVC-Katheter transoral im Ösophagus sowie ein weiterer via Pylorus derart fixiert, daß die Schlauchenden eben noch in das Magenlumen hineingriffen. Der aus dem Pylorus führende Katheter führte über eine seitliche Öffnung in der rechten Bauchwand nach außen.

Nach gründlicher Spülung (ca. 50-100 ml) wurde der Magen mit 37°C warmer physiologischer NaCl-Lösung kontinuierlich durchströmt (0,5 ml/min, pH 6,8-6,9; Braun-Unita I). In dem jeweils im 15 Min.-Abstand aufgefangenen (25 ml Meßzylinder) Effluat wurde der pH-Wert (pH-Meter 632, Glaselektrode EA 147; ϕ = 5 mm, Metrohm) sowie durch Titration mit einer frisch zubereiteten 0,01 N NaOH bis pH 7 (Dosimat 655 Metrohm) die sezernierte HCl bestimmt.

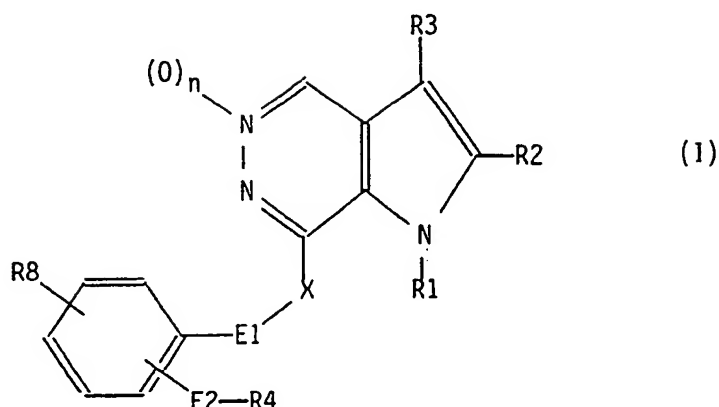
Die Stimulation der Magensekretion erfolgte durch Dauerinfusion von 1 μ g/kg (=1,65 ml/h) i.v. Pentagastrin (V. fem. sin.) ca 30 Min. nach Operationsende (d.h. nach Bestimmung von 2 Vorfraktionen). Die zu prüfenden Substanzen wurden intravenös (V. jugularis sin.) in 1 ml/kg Flüssigkeitsvolumen 60 Min. nach Beginn der Pentagastrin-Dauerinfusion verabreicht.

Die Körpertemperatur der Tiere wurde durch Infrarot-Bestrahlung und Heizkissen (automatische, stufenlose Regelung über rektalen Temperaturfühler) auf konstant 37,8 - 38°C gehalten.

Als Maß für die sekretionshemmende Wirkung diente die maximale Abnahme der Säureausscheidung (15 Min.-Fraktionen) jeder behandelten Gruppe gegenüber derjenigen der unbehandelten Kontrollgruppe (=100 %). Die ED50 bezeichnet diejenige Dosis, die eine maximale Hemmung der HCl-Sekretion um 50 % bewirkt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Pyridazine der Formel 1,



worin

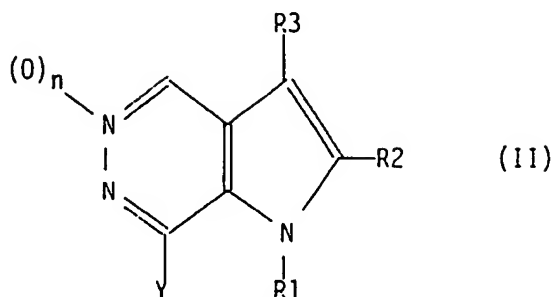
- R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
 R2 1-4C-Alkyl darstellt,
 R3 1-4C-Alkyl darstellt,
 R4 OH (Hydroxy), 1-4C-Alkoxy, Mono- oder Polyhydroxy-2-4C-alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy-1-4C-alkoxy, NH₂ (Amino), N₃ (Azido), O-CO-R6 oder NH-CO-R7 darstellt,
 R5 Furyl, Thienyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituierte Phenyl darstellt,
 R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, Carboxy-1-4C-alkyl, Amino, 1-4C-Alkylamino, Phenylamino, Amino-1-4C-alkyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino-1-4C-alkyl, Pyridyl, Imidazolyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Nitro, Halogenmethyl, Morpholinomethyl, N-Methylpiperazinomethyl und Di-1-4C-alkylaminomethyl substituiertes Phenyl darstellt,
 R7 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, Amino, 1-4C-Alkylamino oder Phenylamino darstellt,

- R8 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkyl darstellt,
X O (Sauerstoff) oder NH darstellt,
E1 $-CH_2-$ (Methylen), $-CH_2CH_2-$ (1,2-Ethylen) oder $-CH(CH_3)-$ (1,1-Ethylen) darstellt,
E2 $-CH_2-$ (Methylen), $-CH_2CH_2-$ (1,2-Ethylen) oder $-CH(CH_3)-$ (1,1-Ethylen) darstellt und
n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
und die Salze dieser Verbindungen.
2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
R2 1-4C-Alkyl darstellt,
R3 1-4C-Alkyl darstellt,
R4 OH (Hydroxy), 1-4C-Alkoxy, Hydroxy-1-4C-alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy-1-4C-alkoxy, NH_2 (Amino), N_3 (Azido), $O-CO-R_6$ oder $NH-CO-R_7$ darstellt,
R5 Furyl, Thienyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiertes Phenyl darstellt,
R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, Amino, 1-4C-Alkylamino, Phenylamino, Amino-1-4C-alkyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino-1-4C-alkyl, Pyridyl, Imidazolyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Nitro, Halogenmethyl, Morpholinomethyl, N-Methylpiperazinomethyl und Di-1-4C-alkylaminomethyl substituiertes Phenyl darstellt,
R7 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, Amino, 1-4C-Alkylamino oder Phenylamino darstellt,
R8 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-alkyl darstellt,
X O (Sauerstoff) oder NH darstellt,
E1 $-CH_2-$ (Methylen), $-CH_2CH_2-$ (1,2-Ethylen) oder $-CH(CH_3)-$ (1,1-Ethylen) darstellt,
E2 $-CH_2-$ (Methylen), $-CH_2CH_2-$ (1,2-Ethylen) oder $-CH(CH_3)-$ (1,1-Ethylen) darstellt und
n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
und die Salze dieser Verbindungen.

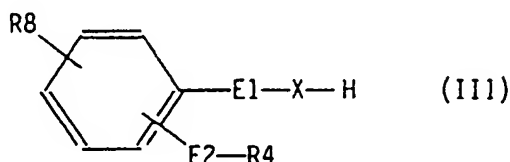
3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
- R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
 - R2 1-4C-Alkyl darstellt,
 - R3 1-4C-Alkyl darstellt,
 - R4 OH (Hydroxy), 1-4C-Alkoxy, Mono- oder Polyhydroxy-2-4C-alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy-1-4C-alkoxy, NH₂ (Amino), N₃ (Azido), O-CO-R6 oder NH-CO-R7 darstellt,
 - R5 Furyl, Phenyl oder durch einen Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl und 1-4C-Alkoxy substituiertes Phenyl darstellt,
 - R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, Carboxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkylamino, Phenylamino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino-1-4C-alkyl, Pyridyl, Imidazolyl, Phenyl oder durch einen Substituenten aus der Gruppe Halogen, Halogenmethyl, Morpholinomethyl, N-Methylpiperazinomethyl und Di-1-4C-alkylaminomethyl substituiertes Phenyl darstellt,
 - R7 1-4C-Alkyl darstellt,
 - R8 Wasserstoff, Fluor oder Chlor darstellt,
 - X O (Sauerstoff) darstellt,
 - E1 -CH₂- (Methylen) oder -CH₂CH₂- (1,2-Ethylen) darstellt,
 - E2 -CH₂- (Methylen) oder -CH₂CH₂- (1,2-Ethylen) darstellt und
 - n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
- und die Salze dieser Verbindungen.
4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
- R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
 - R2 1-4C-Alkyl darstellt,
 - R3 1-4C-Alkyl darstellt,
 - R4 OH (Hydroxy), Mono- oder Polyhydroxy-2-4C-alkoxy, NH₂ (Amino), N₃ (Azido), O-CO-R6 oder NH-CO-R7 darstellt,
 - R5 Phenyl darstellt,
 - R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl, Carboxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkylamino, Phenylamino, Phenyl oder durch Morpholinomethyl substituiertes Phenyl darstellt,
 - R7 1-4C-Alkyl darstellt,
 - R8 Wasserstoff darstellt,
 - X O (Sauerstoff) darstellt,
 - E1 -CH₂- (Methylen) oder -CH₂CH₂- (1,2-Ethylen) darstellt,
 - E2 -CH₂- (Methylen) oder -CH₂CH₂- (1,2-Ethylen) darstellt und
 - n die Zahl 0 darstellt,
- und die Salze dieser Verbindungen.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
- R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
 - R2 1-4C-Alkyl darstellt,
 - R3 1-4C-Alkyl darstellt,
 - R4 OH (Hydroxy), Polyhydroxy-3-4C-alkoxy, NH_2 (Amino), N_3 (Azido), $\text{O}-\text{CO}-\text{R}_6$ oder $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_7$ darstellt,
 - R5 Phenyl darstellt,
 - R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl-1-4C-alkyl, Carboxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkyl-amino, Phenyl-amino, oder durch Morpholinomethyl substituiertes Phenyl darstellt,
 - R7 1-4C-Alkyl darstellt,
 - R8 Wasserstoff darstellt,
 - X O (Sauerstoff) darstellt,
 - E1 $-\text{CH}_2-$ (Methylen) darstellt,
 - E2 $-\text{CH}_2-$ (Methylen) oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (1,2-Ethylen) darstellt und
 - n die Zahl 0 darstellt,
- und die Salze dieser Verbindungen.
6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
- R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
 - R2 1-4C-Alkyl darstellt,
 - R3 1-4C-Alkyl darstellt,
 - R4 OH (Hydroxy), NH_2 (Amino), N_3 (Azido), $\text{O}-\text{CO}-\text{R}_6$ oder $\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_7$ darstellt,
 - R5 Phenyl darstellt,
 - R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkyl-amino, Phenyl-amino, oder durch Morpholinomethyl substituiertes Phenyl darstellt,
 - R7 1-4C-Alkyl darstellt,
 - R8 Wasserstoff darstellt,
 - X O (Sauerstoff) darstellt,
 - E1 $-\text{CH}_2-$ (Methylen) darstellt,
 - E2 $-\text{CH}_2-$ (Methylen) darstellt und
 - n die Zahl 0 darstellt,
- und die Salze dieser Verbindungen.
7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Pyrrolo-pyridazine der Formel II

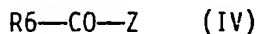


worin R1, R2, R3 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y für eine geeignete Abgangsgruppe (insbesondere Chlor und Brom) steht, mit Phenylverbindungen der Formel III



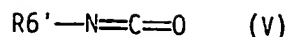
worin R4, R8, X, E1 und E2 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, oder daß man

b) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 O-CO-R6 und R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4-Calkyl, Carboxy-1-4C-alkyl, Pyridyl, Imidazolyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Nitro, Halogenmethyl, Morpholinomethyl, N-Methylpiperazinomethyl und Di-1-4C-alkylaminomethyl substituiertes Phenyl darstellt, Verbindungen der Formel I, in denen R4 OH (Hydroxy) bedeutet, mit Carbonsäure(derivate)n der Formel IV



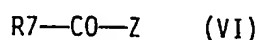
worin R6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen hat und Z OH (Hydroxy) oder eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt, oder daß man

c) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 O-CO-R6 und R6 1-4C-Alkyl-amino oder Phenylamino bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R4 OH (Hydroxy) bedeutet, mit Isocyanaten der Formel V,



worin R6' 1-4C-Alkyl oder Phenyl bedeutet, umgesetzt, oder daß man

d) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 NH-CO-R7 und R7 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl-1-4C-alkyl bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R4 NH₂ (Amino) bedeutet, mit Carbonsäurederivaten der Formel VI

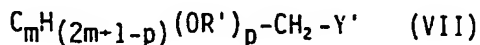


worin R7 die vorstehend angegebenen Bedeutungen hat und Z eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt, oder daß man

e) Zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 N₃ (Azido) bedeutet, Verbindungen der Formel I, worin R4 OH (Hydroxy) bedeutet, mit Methansulfonylchlorid und anschließend die entstandene Mesyloxyverbindung mit Alkaliäzid umgesetzt, oder daß man

f) zur Herstellung von Verbindungen I, worin n die Zahl 1 bedeutet, Verbindungen der Formel I, worin n die Zahl 0 bedeutet, oxydiert, oder daß man

g) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 Mono- oder Polyhydroxy-2-4C-alkoxy bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R4 OH (Hydroxy) bedeutet, mit Alkoholderivaten der Formel VII,



worin m eine ganze Zahl von 1 bis 3, p eine ganze Zahl von 1 bis 3, R' eine Schutzgruppe und Y' eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt und die Schutzgruppe(n) R' anschließend abspaltet,

und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a), b), c), d), e) f) oder g) erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.

10. Verwendung von Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

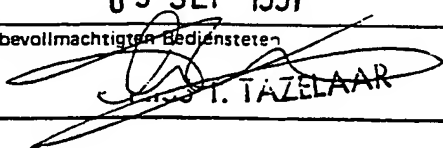
International Application No PCT/EP 91/00787

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ⁵ C 07 D 487/04, A 61 K 31/50// (C 07 D 487/04, 237:00, 209:00)		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ⁵ C 07 D 487/00, A 61 K 31/00		
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁸		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	WO, A, 8705021 (HÄSSLE) 27 August 1987 see claims 1 and 6; page 32	1,8
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
9 July 1991 (09.07.91)		09 September 1991 (09.09.91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
EUROPEAN PATENT OFFICE		

EP 9100787
SA 46818

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 27/08/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A- 8705021	27-08-87	EP-A- 0242341 JP-T- 63502658	21-10-87 06-10-88
<hr/>			

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Cl. 5 C 07 D 487/04, A 61 K 31/50 // (C 07 D 487/04, 237:00, 209:00)		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. ⁵	C 07 D 487/00, A 61 K 31/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	WO, A, 8705021 (HÄSSLE) 27. August 1987 siehe Patentansprüche 1 und 6; Seite 32 -----	1,8
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
9. Juli 1991	09 SEP 1991	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
Europäisches Patentamt	 J. TAZELAAR	

EP 9100787
SA 46818

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 27/08/91
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A- 8705021	27-08-87	EP-A- 0242341 JP-T- 63502658	21-10-87 06-10-88
